

低出力体外衝撃波による肝線維化改善とその機序についての基礎的研究

著者	氏家 直人
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3715号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124117

0.018; 実験 II: SW 群 $3.2 \pm 0.3\%$, 対照群 $7.7 \pm 0.8\%$, $p = 0.004$)。門脈域 1 視野の CD31 陽性血管数は SW 群で有意に多かった (実験 I: SW 群 5.4 ± 0.8 個, 対照群 2.9 ± 0.3 個, $p = 0.015$; 実験 II: SW 群 4.2 ± 0.5 個, 対照群 1.7 ± 0.3 個, $p < 0.001$)。定量的 PCR による vascular endothelial growth factor (VEGF)-B の発現量 (実験 I: 1.77-fold, $p = 0.006$; 実験 II: 2.09-fold, $p = 0.003$)、basic fibroblast growth factor (bFGF) の発現量 (実験 I: 2.29-fold, $p = 0.025$; 実験 II: 3.30-fold, $p = 0.013$) は対照群に比べ SW 群で有意に増加した。一方、transforming growth factor (TGF)- $\beta 1$ の発現量 (実験 I: 0.40-fold, $p = 0.018$; 実験 II: 0.27-fold, $p = 0.004$) は対照群に比べ SW 群で有意に低下した。

【結論】ラット肝硬変モデルの肝臓への低出力体外衝撃波治療により肝機能の改善が得られた。また TGF- $\beta 1$ の発現抑制を介して肝線維化の改善に至った。さらに bFGF と VEGF の発現増加を介して血管新生を誘導し、門脈周囲の新生血管の増加を促進した。肝再生時には門脈周囲の血管新生が不可欠であり、低出力体外衝撃波治療による門脈周囲の新生血管の増加が肝組織の再生を惹起したと考えられる。肝硬変に対する低出力体外衝撃波治療は安全で非侵襲的な治療法であり、肝硬変治療における新たな治療につながる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 低出力体外衝撃波による肝線維化改善とその機序についての基礎的研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器外科学 分野

学籍番号 B4MD5015 氏名 氏家 直人

現在、肝硬変に対する治療は対症療法が中心であり、主に薬物療法が行われている。肝線維化を改善させる根本的な治療法は未だなく、画期的な治療法の開発が望まれている。

低出力体外衝撃波(尿路結石破碎治療時の出力の10%)治療は虚血性心疾患など、臨床応用を目的に様々な疾患に対する新たな治療法として研究されており、血管新生作用に加え線維化抑制作用を認めることが報告されている。そのため著明な線維化をきたす肝硬変に対してもその効果が期待されるが、肝臓に対する低出力体外衝撃波の影響に関する報告はない。そこで筆者は、ラット肝硬変モデルの肝臓に対して低出力体外衝撃波を照射し、肝線維化に及ぼす影響ならびにこれに関する因子の遺伝子発現の変化について解析した。

四塩化炭素を投与し薬剤性ラット肝硬変モデルを作成後、低出力体外衝撃波治療群(n=8)と対照群(n=7)に分けて比較検証を行った(実験 I)。また、肝線維化に対する低出力体外衝撃波の予防効果を検討するために、四塩化炭素の投与と並行して低出力体外衝撃波治療を施行した群(n=40)と四塩化炭素の投与のみを施行した群(n=40)に分けて比較検証を行った(実験 II)。摘出した肝臓の Elastica-Masson 染色標本を Win ROOF ソフトウェアを使用して肝線維化面積を定量し、線維化因子、血管新生因子について免疫組織化学的検査と定量的 PCR を行い解析した。

衝撃波治療群の肝線維化面積は対照群に比較し有意に低値を示した(実験 I: $p<0.001$, 実験 II: $p<0.001$)。遺伝子発現に関しては対照群に比較し衝撃波治療群で TGF- $\beta 1$ 発現量の有意な低下(実験 I: $p=0.018$, 実験 II: $p=0.004$)と bFGF 発現量(実験 I: $p=0.025$, 実験 II: $p=0.013$)・VEGF-B 発現量(実験 I: $p=0.006$, 実験 II: $p=0.003$)の有意な増加を認めた。また、血管新生の指標となる門脈周囲の CD31 陽性血管は対照群に比較し衝撃波治療群で有意に増加した(実験 I: $p=0.015$, 実験 II: $p<0.001$)。

本研究により、低出力体外衝撃波をラット肝硬変モデルの肝臓へ照射することによって、TGF- $\beta 1$ の発現抑制を介して肝線維化が改善されることが明らかとなった。さらに、bFGF と VEGF の発現増加を介して血管新生を誘導し、門脈周囲の新生血管の増加を促進した。肝再生時には門脈周囲の血管新生が不可欠であり、低出力体外衝撃波治療による門脈周囲の新生血管の増加が肝組織の再生を惹起したと考えられ、肝硬変治療における新たな治療につながる可能性が示唆された。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。